

Diss. ETH no. 18228

Combining EEG and MRI for the purpose of imaging neuronal currents in humans.

A dissertation submitted to

ETH Zürich

(Swiss Federal Institute of Technology)

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Hendrik Mandelkow

Dipl.-Phys. Technische Universität Berlin

born 01.03.1973

citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Peter Bösiger

Prof. Dr. Daniel Brandeis

Zürich 2009

Summary

Ionic currents generated by neurons in the human brain are arguably the very essence of brain activity and potentially a key to understanding brain function. Present-day techniques for measuring brain activity non-invasively in humans include the *electroencephalogram* (EEG) and the *magnetoencephalogram* (MEG), both of which have a spatio-temporal resolution on the order of centimetres and milliseconds. Alternatively, *functional magnetic resonance imaging* (fMRI), based on the *blood oxygenation level dependent* (BOLD) effect, offers a resolution on the order of millimetres and seconds. However, none of these techniques applicable to humans offer a resolution on the length and time scale of neuronal processes (roughly micrometres and milliseconds, respectively).

The growing popularity of functional brain mapping in neuroscience creates a strong incentive to further develop non-invasive imaging techniques with improved resolution. The present work investigates the combination of EEG and MRI measurements and specifically the prospects of directly detecting neuronal currents by MRI, which theory predicts to be possible. This particular EEG-MRI approach has received growing attention in recent years not only because it promises to unite the high temporal resolution of the EEG with the superior spatial resolution of MRI, but also because such a *neuronal current MRI* method, if feasible, would reflect electrical brain activity more directly than the detection of associated changes in blood oxygenation, flow and volume by BOLD fMRI.

Simultaneous EEG and MRI experiments are challenging primarily because the MRI scanner generates electromagnetic fields, which strongly interfere with the sensitive measurement of electrical scalp potentials by EEG. Post-processing algorithms based on *average artefact subtraction* (AAS) have proven to be instrumental and efficient in removing the notorious MRI gradient artefact (MGA). However, the residual MGA after AAS typically limits the quality and usable bandwidth of the EEG data despite further reduction through re-sampling, principal component analysis (PCA), and regressive filtering. This work demonstrates the use of a frequency divider and phase-locking device for the purpose of synchronizing an MRI acquisition with a simultaneous recording of the EEG. Synchronization greatly improves the effectiveness of MRI artefact removal from the EEG signal by AAS. It complements or replaces other post-processing techniques, thereby increasing the usable bandwidth of the EEG signal to cover the full range of human Gamma band activity up to 150Hz.

In an effort to find an optimal recording and post-processing strategy for EEG-fMRI experiments the hardware synchronisation method was compared to and combined with the aforementioned artefact reduction methods based on post-processing the EEG signal. Comparisons were based on data recorded in vivo and in vitro as well as simulations of the MRI gradient artefact. The simulations developed for this purpose include a framework for quantifying the performance of post-processing algorithms for EEG-MRI data. The results suggest a number of improvements to existing EEG-MRI methodology, but above all they lead to the development of a new software synchronisation method, which substitutes the technically more demanding hardware synchronisation under general conditions.

It has been suggested recently that the influence of the *neuro-magnetic* field should make electrical brain activity directly detectable by MRI. To test this hypothesis, we performed combined EEG-MRI experiments, which aim to localize the neuronal current sources of alpha waves (8-12Hz), one of the most prominent EEG phenomena in humans. A detailed analysis of cross-spectral coherence between simultaneously recorded EEG and MRI time series revealed no sign of alpha waves. Instead the EEG-MRI approach was found to be hampered by artefacts due to

cardiac pulsation, which extend into the frequency band of alpha waves. Separate brain displacement mapping experiments confirmed that not only the EEG but also the MRI signal is confounded by harmonics of the cardiac frequency even at 10Hz and beyond. This well-known *ballistocardiogram* artefact in the EEG cannot be avoided or eliminated entirely by available signal processing techniques. Therefore we conclude that current EEG-MRI methodology based on correlation analysis lacks not only the sensitivity but also the specificity required for the reliable detection of alpha waves.

Keywords

fMRI, EEG, synchronisation, neuronal current, alpha wave, ballistocardiogram, MRI gradient artefact

Zusammenfassung

Die von Nervenzellen des menschlichen Gehirns erzeugten Ionenströme sind ein essentieller Bestandteil von Hirnaktivität und womöglich der Schlüssel zu ihrem Verständnis. Elektrische Hirnaktivität lässt sich heutzutage nichtinvasiv am Menschen nachweisen durch Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetoenzephalographie (MEG). Beide Techniken haben eine räumliche und zeitliche Auflösung in der Grössenordnung von Zentimetern bzw. Millisekunden. Eine alternative, indirekte Nachweismethode durch *funktionale Magnetresonanztomographie* (fMRT) basiert auf dem sogenannten BOLD Effekt (*blood oxygenation level dependent*) und erreicht eine Auflösung von Millimetern bzw. Sekunden. Von diesen auf Menschen anwendbaren Methoden erreicht jedoch keine gleichzeitig die Zeit- und Längenskala neuronaler Prozesse (ca. Millisekunden und Mikrometer).

Die wachsende Bedeutung der funktionalen Neuroanatomie innerhalb der Neurowissenschaften bedingt ein entsprechendes Interesse an der Entwicklung abbildender Verfahren mit besserer Auflösung. Die vorliegende Arbeit entwickelt Methoden zur Kombination von EEG und MRT, insbesondere mit dem Ziel, neuronale Ströme direkt mit MRT zu detektieren, was theoretischen Modellen zufolge möglich sein sollte. Dieser spezielle EEG-MRT-Ansatz findet in jüngster Zeit wachsende Aufmerksamkeit: Er verbindet einerseits die hohe zeitliche Auflösung des EEG mit der überlegenen räumlichen Auflösung der MRT, andererseits spiegelt die Abbildung neuronaler Ströme durch MRT die elektrische Hirnaktivität direkter wider als die sonst übliche Detektion von Änderungen in Blutfluss, -volumen, und -oxygenierung durch BOLD fMRT.

Die Schwierigkeit bei simultanen EEG- und MRT-Experimenten liegt primär darin, dass der MR-Tomograph starke elektromagnetische Felder erzeugt, welche die empfindliche EEG-Messung elektrischer Potentiale auf der Kopfhaut stören. Das dominante MRT-Gradientenartefakt lässt sich durch digitale Nachbearbeitung der EEG-Daten relativ effizient beseitigen, wobei sich Algorithmen, welche ein gemittelttes Artefakt subtrahieren, besonders bewährt haben. Dennoch bleibt die Qualität und die nutzbare Bandbreite der EEG-Daten normalerweise durch Rückstände des MRT-Gradientenartefakts beschränkt, selbst nach weiterer Reduktion durch Methoden der Interpolation, Hauptkomponentenanalyse und regressive Filter. In dieser Arbeit wird die Anwendung eines Frequenzteilers mit Phasenkopplung demonstriert, mit dem es gelingt, die Aufnahme von MRT- und EEG-Daten zeitlich zu synchronisieren. Diese Synchronisation verbessert die Effizienz, mit der MRT-Gradientenartefakte aus dem EEG-Signal durch Subtraktion eines gemittelten Musters entfernt werden. Damit ergänzt oder ersetzt die Synchronisationsmethode andere Nachbearbeitungstechniken und erweitert die nutzbare Bandbreite des EEG-Signals auf über 150Hz. Damit wird auch das hochfrequente Gammaband der menschlichen Hirnaktivität abgedeckt.

Die Synchronisationsmethode wurde mit den oben erwähnten Nachverarbeitungsmethoden für EEG-Daten kombiniert und verglichen, mit dem Ziel, eine optimale Akquisitions- und Nachverarbeitungsstrategie für EEG-MRT-Daten zu finden. Für diesen Vergleich wurden sowohl in vivo und in vitro gemessene Daten herangezogen, als auch Simulationen des MRT-Gradientenartefakts. Die für diesen Zweck entwickelten Simulationen beinhalten ein allgemeines Konzept für den qualitativen und quantitativen Vergleich entsprechender Nachverarbeitungsalgorithmen für EEG-MRT-Daten. Die Ergebnisse zeigen Verbesserungsmöglichkeiten für einige bekannte EEG-MRT-Methoden auf. Vor allem aber führen sie zur Entwicklung einer numerischen Synchronisationsmethode, welche die technisch aufwändigere Hardware-Synchronisation unter bestimmten Bedingungen ersetzen kann.

Neueren Theorien zufolge lässt sich elektrische Hirnaktivität möglicherweise direkt durch MRT anhand der Wirkung neuromagnetischer Felder detektieren. Um diese Hypothese zu testen, haben wir kombinierte EEG-MRT-Experimente durchgeführt mit dem Ziel, die neuronalen Generatoren von Alphawellen (8 – 12Hz) zu lokalisieren, die eines der prominentesten EEG-Phänomene beim Menschen darstellen. Eine detaillierte Analyse der spektralen Kohärenz zwischen simultan gemessenen EEG- und MRT-Zeitreihen förderte allerdings keine Anzeichen von Alphawellen zutage. Stattdessen stellte sich heraus, dass der EEG-MRT-Ansatz eingeschränkt wird durch Artefakte, die vom Herzschlag herrühren und in das Frequenzband von Alphawellen hineinreichen. Durch separate Untersuchungen der Hirnbewegung konnten wir bestätigen, dass nicht nur das EEG-Signal, sondern auch das MRT-Signal überlagert wird vom Herzschlag und dessen Oberwellen bis 10Hz und darüber hinaus. Dieses *Ballistokardiogramm*-Artefakt im EEG kann mit den verfügbaren Methoden weder ganz vermieden noch vollständig eliminiert werden. Daher kommen wir zu dem Schluss, dass den heutigen EEG-MRT-Methoden, die auf Korrelationsanalyse basieren, nicht nur die nötige Sensitivität sondern auch die Spezifität fehlt, um Alphawellen zuverlässig nachzuweisen.